

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI
(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011356742

WPI Acc No: 97-334649/199731

XRAM Acc No: C97-107549

New 17-a-cyano-methyl-estra-4,9-diene compounds having gestagen activity - useful as hormone replacement therapy, contraceptives, and for treating e.g. endometriosis, pre-menstrual tension and tumours

Patent Assignee: JENAPHARM GMBH (JENP); JENAPHARM GMBH & CO KG (JENP)

Inventor: GEBUEHR R; HENKEL H; HUEBLER D; KAUFMANN G; MUELLER G; OETTEL M; SCHWARZ S; TEICHMUELLER G; UNDEUTSCH B

Number of Countries: 024 Number of Patents: 011

Patent Family:

Patent No.	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
EP 780397	A2	19970625	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199731 B
DE 19548449	A1	19970626	DE 1048449	A	19951222	C07J-041/00	199731
DE 19548450	A1	19970626	DE 1048450	A	19951222	C07J-041/00	199731
JP 9183793	A	19970715	JP 96341227	A	19961220	C07J-041/00	199738
CA 2193610	A	19970623	CA 2193610	A	19961220	C07J-041/00	199743
EP 780397	A3	19970723	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199743
EP 780397	B1	19980610	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199827
DE 59600274	G	19980716	DE 500274	A	19961218	C07J-041/00	199834
			EP 96120293	A	19961218		
ES 2120267	T3	19981016	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199849
JP 2834721	B2	19981214	JP 96341227	A	19961220	C07J-041/00	199904
US 5866559	A	19990202	US 96771805	A	19961220	A61K-031/57	199912

Priority Applications (No Type Date): DE 1048450 A 19951222; DE 1048449 A 19951222

Cited Patents: No-SR.Pub; 3.Jnl.Ref; CN 1097763; DE 1966921; DE 2718872; US 3337537; US 3904611; US 3907844; US 3961053

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
EP 780397	A2	G	20			
				Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE		
DE 19548449	A1		9			
JP 9183793	A		14			
EP 780397	B1	G				
				Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT SE SI		
DE 59600274	G			Based on	EP 780397	
ES 2120267	T3			Based on	EP 780397	
JP 2834721	B2		14	Previous Publ.	JP 9183793	

Abstract (Basic): EP 780397 A
3-(Oxo or imino)-17 alpha -cyanomethylestra-4,9-diene 17 beta ethers and esters (I) are new: R1 = Me or Et; R2 = 1-10C alkyl, 1-10C acyl or trialkylsilyl; R3 = O or NOR; R = H; 1-10C acyl, 1-10C alkyl, sulphamoyl, or alkyl- or trialkylsilyl.

USE- (I) are gestagens devoid of androgenic and anabolic activity, but with significant partial antiandrogenic activity. They are useful in human and veterinary medicine for hormone replacement therapy and for the treatment of endocrinopathies, gynaecological disorders, endometriosis, premenstrual tension and gestagen-dependent tumours. (I) can also be used as female contraceptives alone or in combination with oestrogens.

ADVANTAGE - (I) do not have undesired side effects even when used in higher doses than prior art 17 alpha -ethynyl-17 beta -hydroxy steroids. (I) are more potent than 17 alpha -cyanomethyl-17 beta -hydroxy-estra-4,9-dien-3-one (dienogest) known from DE 2718872.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; CYANO; METHYL; OESTRA; DIENE; COMPOUND; GESTAGEN; ACTIVE; USEFUL; HORMONE; REPLACE; THERAPEUTIC; CONTRACEPTIVE; TREAT; PRE; MENSTRUAL; TENSION; TUMOUR

Derwent Class: B01

International Patent Class (Main): A61K-031/57; C07J-041/00

International Patent Class (Additional): A61K-031/56; A61K-031/565; C07J-007/00; C07J-075/00

File Segment: CPI

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 許出願公開番号

特開平9-183793

(43)公開日 平成9年(1997)7月15日

(51) Int.Cl.
C 07 J 41/00
A 61 K 31/565
ACV
ADU
AED
C 07 J 75/00

識別記号
ACV
ADU
AED

F I
C 07 J 41/00
A 61 K 31/565
ACV
ADU
AED
C 07 J 75/00

技術表示箇所

審査請求 有 請求項の数11 OL (全14頁)

(21) 出願番号 特願平8-341227
(22) 出願日 平成8年(1996)12月20日
(31) 優先権主張番号 19548449 : 5-43
(32) 優先日 1995年12月22日
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
(31) 優先権主張番号 19548450 : 9
(32) 優先日 1995年12月22日
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 596099505
イエナファルム ゲーエムベーハー
ドイツ国 D-07745 イエナ オットー
ショットーシュトラーセ 15
(72) 発明者 ゲルハルト タイヒミュラー
ドイツ国 07743 イエナ ライブツィガ
ー シュトラーセ 86
(72) 発明者 ゲルト ミュラー
ドイツ国 07745 イエナ マグダルスタ
イク 132
(74) 代理人 弁理士 渡辺 望穂 (外1名)

最終頁に続く

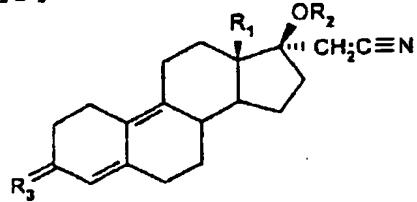
(54) 【発明の名称】 17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体、その製造方法および該化合物を含有する医薬品

(57) 【要約】

【課題】 その製出および生体的作用が未だかつて記載されたことがない新規の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の提供。

【解決手段】 一般式 I

【化1】



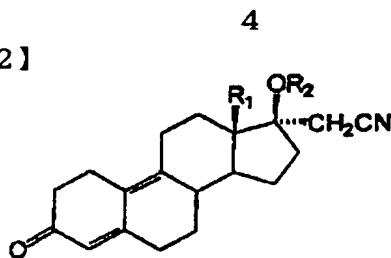
17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体。

〔式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は1~10個の炭素原子を有するアルキル基、1~10個の炭素原子を有するアシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子、1~10個の炭素原子を有するアシル基、1~10個の炭素原子を有するアルキル基、スルファモイル基、アルキル(またはトリアルキルシリル基を表わす)で示される〕

3

-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート、
 17 α -シアノメチル-3-プロピオニルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-ベンゾイルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-ベンゾイルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート、
 17 α -シアノメチル-3-(N-フェニル)-カルバモイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 17 α -シアノメチル-3-(メトキシカルボニルオキシ)-イミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-パレレート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-デカノエト、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート、
 17 α -シアノメチル-3-(N,N-ジエチルスルファモイルオキシ)-イミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 または、
 17 α -シアノメチル-3-(N-アセチルスルファモイルオキシ)-イミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-パレリアホートである、請求項1記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体。
 【請求項3】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式I

【化2】



II

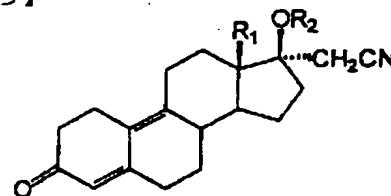
〔式中、

R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子を表わす]で示される化合物を酸無水物または酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエステル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項4】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式II

【化3】



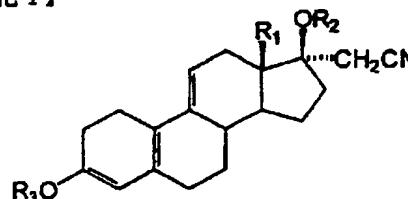
II

〔式中、

R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子を表わす]で示される化合物をアルケノイル-アシル誘導体を用いてエステル化し、一般式II I

【化4】



III

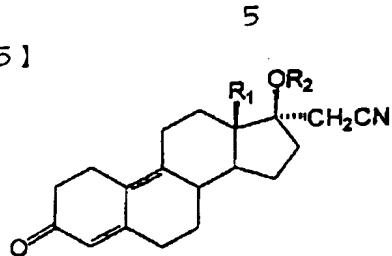
〔式中、

R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ , R₃ は1~10個の炭素原子を有するアシル基を表わす]で示される化合物に変え、さらに水性有機溶剤中で触媒を添加しながらエノールエステル分解を行なうことを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項5】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式II I

【化5】

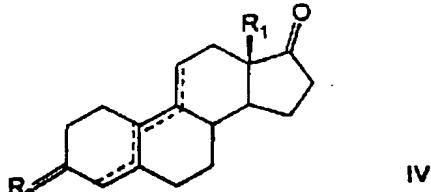


〔式中、

R_1 は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は水素原子を表わす]で示される化合物をアルキル-またはアリールイソシアネートを用いてアミンの存在下に高められた反応温度でエステル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項6】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式IV

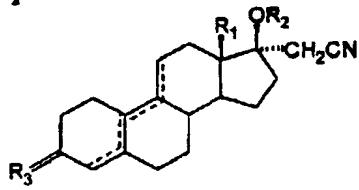
【化6】



〔式中、

R_1 は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 はオキシイミノ-、ジメトキシ-、エチレンジオキシ-、または2, 2-ジメチル-1, 3-プロビレンジオキシ基を表わす]で示される化合物を一般式V

【化7】



〔式中、

R_1 は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は水素原子、リチウム原子を表わし、 R_3 はオキシイミノ-、ジメトキシ-、エチレンジオキシ-、または2, 2-ジメチル-1, 3-プロビレンジオキシ基を表わす]で示される化合物に変換し、酸加水分解によってケタール分解/オキシイミノ分解を行ない、酸無水物、もしくは酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエスアル化するか、または、アルケノイル-アシル誘導体を用いてエステル化し、一般式V〔式中、

10

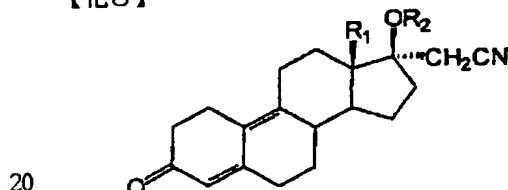
R_1 が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、 R_2 が1～10個の炭素原子を有するアシル基であり、かつ R_3 が1～10個の炭素原子を有するアシルオキシイミノ基、ジメトキシ-、エチレンジオキシ-、または2, 2-ジメチル-1, 3-プロビレンジオキシ基である]で表される化合物にし、水性有機溶剤中で触媒を添加しながらケタール分解/アシルオキシイミノ分解を行なうことを特徴とする。

請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項7】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、

請求項3に記載の一般式II

【化8】



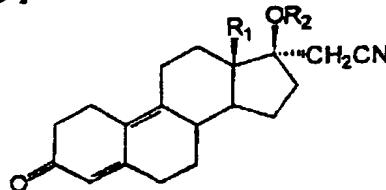
〔式中、

R_1 は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は水素原子を表わす]で示される化合物を不饱和エーテルを用いて不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項8】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、

請求項3に記載の一般式II

【化9】



〔式中、

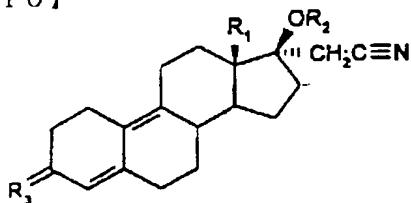
R_1 は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は水素原子を表わす]で示される化合物をトリアルキルシリルハロゲン化物を用いてアミンの存在下に不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項9】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法

50

7

において、一般式 I
【化10】



〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子を表わす]で示される化合物をヒドロキシルアンモニウムクロリドと、アミン中で、または不活性溶剤中で酸結合剤を添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がヒドロキシミノ基であるようなヒドロキシミノステロイド誘導体を分離し、

および／または該一般式 I の化合物を酸誘導体と、アミン中または不活性溶剤中でアミンを添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアシルオキシミノーまたはスルファモイルオキシミノ基であるアシルオキシミノ誘導体またはスルファモイルオキシミノ誘導体を分離するか、

またはヒドロキシミノ生成物をアルキル、アリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシミノー、アリールカルバモイルオキシカルボニルオキシミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシミノ基であるアルキルカルバモイルオキシミノー、アリールカルバモイルオキシカルボニルオキシミノーまたはアルキルオキシカルボニルオキシミノ誘導体を分離するか、

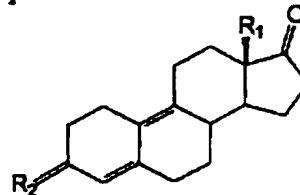
またはヒドロキシミノ生成物を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルヨキシミノーまたはトリアルキルシリルオキシミノ基であるアルキルオキシミノ誘導体またはトリアリカルシリルオキシミノ誘導体に変換するか、あるいはトリアルキルシリルハログン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキルオキシミ

8

ノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシミノ誘導体に変換することを特徴とする、請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項10】 請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式 VI

【化11】

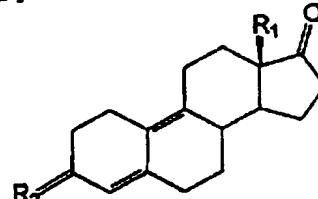


VI

〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ はヒドロキシミノ基を表わす]で示される化合物をリチウムアセトニトリルと反応させるか、または、トリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、さらに引続きアルカリ金属シアン化物で処理し、一般式 I

【化12】



I

〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わし、R₃ は酸素原子の代わりにヒドロキシミノ基を表わす]で示される化合物に変え、この一般式 I の化合物を酸誘導体と、アミン中で、または不活性誘導体中でアミンを添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアシル基であり、かつR₃ がアシルオキシミノ基であるようなアシル誘導体を分離するか、

またはヒドロキシミノ生成物をアルキルもしくはアリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル基、またはアルキルオキシカルボニル基であり、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシミノー、アリールカルバモイルオキシミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシミノ基であるアルキルカルバモイル、アリールカルバモイルまたはアルキルオキシカルボニル誘導体を分離するか、またはヒドロキシミノ生成物

を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキル基またはトリアルキルシリル基であり、かつR₃ がアルコキシイミノーまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるようなアルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換するか、またはトリアルキルシリルハロゲン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換することを特徴とする、請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

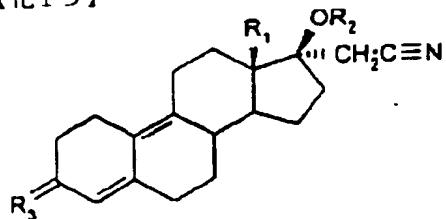
【請求項1】少なくとも、請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を含有する医薬品。

【発明の詳細な説明】

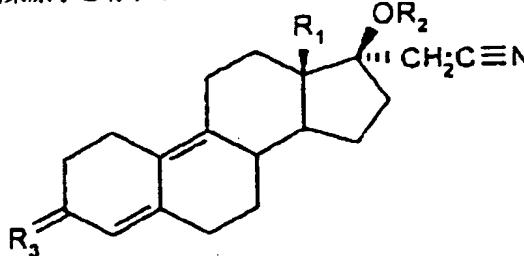
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、一般式I

【化13】



〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基*



〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、1～10個の炭素原子を有するアシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子またはR-O-N-基を表わし、この場合Rは、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアシル基、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、スルファモイル基、アルキル基またはトリアルキルシリル基を表わす】で示される17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体、および該化合物の製造方法を提供する。

【0005】本発明による好ましい化合物は、例えば次のものである：17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-アセテート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-ブリビオート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-カルバメート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-ジメチルカルバメート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-フェニルカルバメート、17

*を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、1～10個の炭素原子を有するアシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子またはR-O-N-基を表わし、この場合Rは、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアシル基、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、スルファモイル基、アルキル基またはトリアルキルシリル基を表わす】で示される新規の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】専門文献および特許公報（ドイツ連邦共和国特許第2718872号明細書）の記載から、17α-シアノメチル-17β-ヒドロキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン（ジエノゲスト（DIENOGEST））は、公知である。本発明による化合物は、新規であり、その製造および生体的作用は、未だかつて記載されたことがなかった。

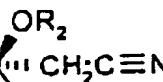
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、新規の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体、および、その製造方法を提供しようとする。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、一般式I

【化14】



※-ジエン-3-オーン-17β-イル-イソブチレート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-バレレート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-イソバレレート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-デカノエート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-シクロヘキサノエート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-ベンゾエート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-メチルカーボネート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-エチルカルバメート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-ジメチルカルバメート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-フェニルカルバメート、17

11

α -シアノメチル- 17β -トリメチルシリルオキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン、 17α -シアノメチル- 17β -トリエチルシリルオキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン、 17α -シアノメチル- 17β -ジメチル-第三ブチルシリルオキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン、 17α -シアノメチル- 17β -エトキシエトキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン、 17α -シアノメチル- 17β -テトラヒドロビラニルオキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-プロピオネート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ブチレート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-バレレート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-シクロペンタノエート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-メチルカーボネート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-エチルカルバメート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ジメチルカルバメート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ベンゾエート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-デカノエート、3-アセトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、3-アセトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-バレレート、3-アセトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ベンゾエート、3-アセトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-フェニルカルバメート、3-アセトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-メチルカーボネート、 17α -シアノメチル-3-プロピオニルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、3-ベンゾイルオキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、3-ベンゾイルオキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ベンゾエート、 17α -シアノメチル-3-(N-フェニル)-カルバモイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 17α -シアノメチル-3-(メトキシカルボニル)イミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、3-第三ブトキシイミノ- 17α

12

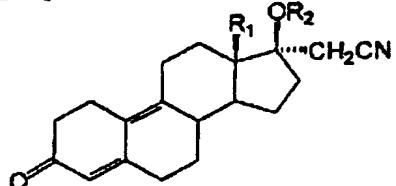
ーシアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、3-第三ブトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ベンゾエート、3-第三ブトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-フェニルカルバメート、3-第三ブトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-メチルカーボネート、3-シアノエトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、3-シアノエトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-バレレート、3-シアノエトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-デカノエート、3-シアノエトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-フェニルカルバメート、3-シアノエトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-メチルカーボネート、3-シアノエトキシイミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-フェニルカルバメート、3-(N,N-ジエチルスルファモイルオキシ)-イミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 17α -シアノメチル-3-(N-アセチルスルファモイルオキシ)-イミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-バレリエート。

【0006】さらに本発明は、以下のような新規 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する各種方法を提供する。;

①一般式 I I

【化15】

30



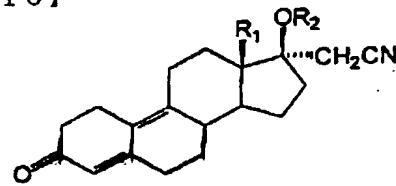
II

〔式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物を酸無水物または酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエステル化することを特徴とする製造方法。

【0007】②一般式 I I

【化16】

40



II

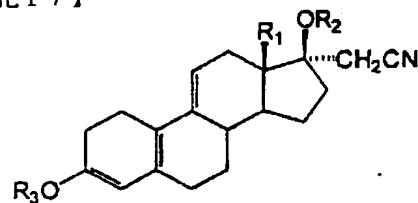
〔式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物

50

13

をアルケノイルーアシル誘導体を用いてエステル化し、
一般式 I I I

【化17】

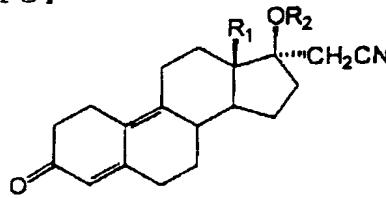


III

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂、R₃ は1～10個の炭素原子を有するアシル基を表わす〕で示される化合物に見え、さらに水性有機溶剤中で触媒を添加しながらエノールエステル分解を行なうことを特徴とする製造方法。

【0008】④一般式 I I

【化18】

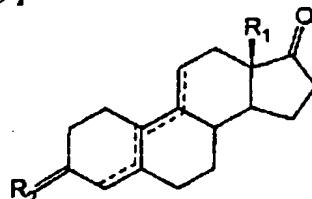


II

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物をアルキルーまたはアリールイソシアネートを用いてアミンの存在下に高められた反応温度でエステル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【0009】④一般式 I V

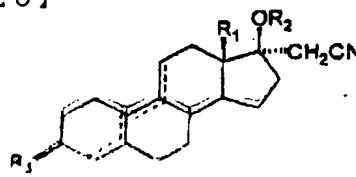
【化19】



IV

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ はオキシイミノー、ジメトキシー、エチレンジオキシー、または2, 2-ジメチル-1, 3-プロピレンジオキシ基を表わす〕で示される化合物を一般式V

【化20】



V

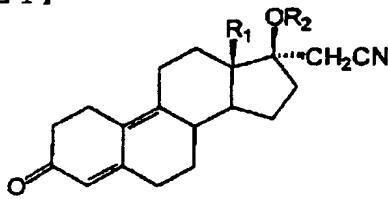
〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基

14

を表わし、R₂ は水素原子、リチウム原子を表わし、R₃ はオキシイミノー、ジメトキシー、エチレンジオキシー、または2, 2-ジメチル-1, 3-プロピレンジオキシ基を表わす〕で示される化合物に変換し、酸加水分解によってケタール分解／オキシイミノ分解を行ない、酸無水物、もしくは酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエステル化するか、または、アルケノイルーアシル誘導体を用いてエステル化し、一般式V [式中、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアシル基であり、かつR₃ が1～10個の炭素原子を有するアシルオキシイミノ基、ジメトキシ基、エチレンジオキシ基、または2, 2-ジメチル-1, 3-プロピレンジオキシ基である]で示される化合物にし、水性有機溶剤中で触媒を添加しながらケタール分解／アシルオキシイミノ分解を行なうことを特徴とする製造方法。

【0010】④一般式 I I

【化21】

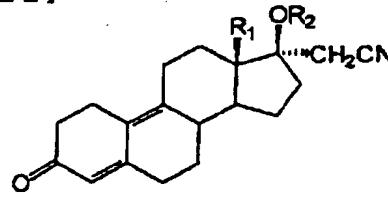


II

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物を不飽和エーテルを用いて不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする製造方法。

【0011】④一般式 I I

30 【化22】

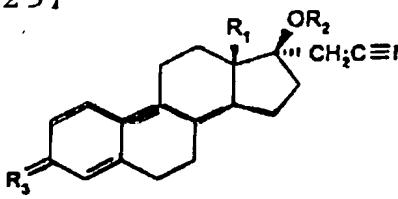


II

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物をトリアルキルシリルハロゲン化物を用いてアミンの存在下に不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする製造方法。

【0012】④一般式 I

【化23】



I

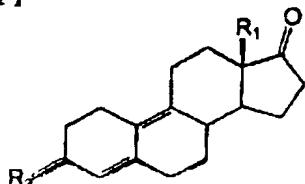
〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基

15

を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子を表わす]で示される化合物をヒドロキシルアンモニウムクロリドと、アミン中で、または不活性溶剤中で酸結合剤を添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がヒドロキシミノ基であるようなヒドロキシミノステロイド誘導体を分離し、および/または該一般式Iの化合物を酸誘導体と、アミン中または不活性溶剤中でアミンを添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアシリルオキシミノーまたはスルファモイルオキシミノ基であるアシリルオキシミノ誘導体またはスルファモイルオキシミノ誘導体を分離するか、またはヒドロキシミノ生成物をアルキルー、アリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシミノー、アリールカルバモイルオキシミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシミノ基であるアルキルカルバモイルオキシミノー、アリールカルバモイルオキシカルボニルオキシミノーまたはアルキルオキシカルボニルオキシミノ誘導体を分離するか、またはヒドロキシミノ生成物を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルコキシミノーまたはトリアルキルシリルオキシミノ基であるアルキルオキシミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシミノ誘導体に変換するか、あるいはトリアルキルシリルハロゲン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキルオキシミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシミノ誘導体に変換することを特徴とする製造方法。

【0013】⑧一般式VI

【化24】



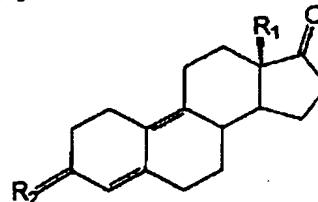
VI

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ はヒドロキシミノ基を表わす〕で示さ

16

れる化合物をリチウムアセトニトリルと反応させるか、または、トリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、さらに引続きアルカリ金属シアン化物で処理し、一般式I

【化25】



10

20

30

40

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わし、R₃ は酸素原子の代わりにヒドロキシミノ基を表わす〕で示される化合物に変え、この一般式Iの化合物を酸誘導体と、アミン中で、または不活性誘導体中でアミンを添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアシリル基であり、かつR₃ がアシリルオキシミノ基であるアシリルオキシミノ誘導体を分離するか、またはヒドロキシミノ生成物をアルキルー、アリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキルカルバモイルー、アリールカルバモイル基、またはアルキルオキシカルボニル基であり、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシミノー、アリールカルバモイルオキシミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシミノ基であるアルキルカルバモイルー、アリールカルバモイルーまたはアルキルオキシカルボニル誘導体を分離するか、またはヒドロキシミノ生成物を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルコキシミノーまたはトリアルキルシリルオキシミノ基であるアルキルオキシミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシミノ誘導体に変換するか、あるいはトリアルキルシリルハロゲン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換することを特徴とする製造方法。

【0014】更に、本発明の対象は、少なくとも一般式Iの17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を作用物質として含有する医薬品であり、この場合この医薬品は、場合によっては適当な助剤および担持剤を含有する。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明による化合物は、常用のゲスターーゲンと比較して望ましくない副作用をもたないゲスターーゲン作用プロフィールを有している。この化合物は、アンドロゲン/同化強留作用のない比較的に強いゲ

50

17

スターーゲン作用を有しているが、しかし、そのために意外なことに重大な抗アンドロゲン部分的作用を有している。また、常用の 17α -エチニルヒドロキシステロイドと比較した際に高められた投与量の場合でも望ましくない副作用を殆ど惹起しない本発明による化合物の頗る相容性は、特に好ましい。

【0016】薬理試験により、前記の新規 17α -シアノメチル-19-ノルゲスターーゲンは、作用プロフィールにおいて従来の 17α -エチニル-19-ノルゲ

10
スターーゲンと本質的に区別されることが示される。新規物質は、特異的なホルモン部分作用および抗ホルモン部分作用に基づいて人体医学および獣医学における内分泌作用の治療のためおよび生殖の統制のために使用することができる。更に、本発明による化合物は、ゲスターーゲン作用のために単独でかまたはエストロゲンとの組合せ物で多段階または組合せ調剤の形でホルモンによる避妊のために使用することができる。有利にゲスターーゲン作用物質成分およびエストロゲン作用物質成分は、避妊のための調剤と一緒に経口投与される。エストロゲンとしては、特にエチニルエストラジオール、メストラノールの群からの合成エストロゲンおよび特にエストラジオール、エストロン、エストリオールの群からの生合成エストロゲンがこれに該当する。また、本発明による化合物は、婦人科的障害の治療のためおよび代補療法のための調剤で使用することもできる。新規化合物は、有利な作用プロフィールによって月経前の苦痛の治療に適している。更に、本発明による化合物を有する医薬品は、子宮内膜症の治療のためならびにゲスターーゲンに依存する腫瘍の治療のために使用することができる。

【0017】本発明による医薬品は、常用の固体または液体の担持剤または希釈剤および通常使用される製薬学的助剤と一緒に適当な投与量を用いる望ましい投与方法に相応して自体公知の方法で製造される。好ましい調剤は、経口投与に適した服用形にある。このような服用形は、例えは錠剤、被膜錠剤、施糖衣錠、カプセル剤、丸薬、粉末剤およびデポー剤形である。また、新規化合物を懸濁液または溶液中に混入することも可能である。経皮系としての本発明による化合物の使用も同様に記載される。

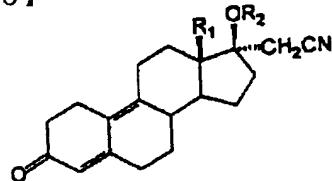
【0018】本発明による化合物は、医薬品中のゲスターーゲン成分として女子の保妊能の制御のために使用することができ、この制御は、競合的プロゲステロン拮抗体の付加的な使用を示す(H.B: Croxatto 他, Female Contraception and Male Fertility Regulation, By Runnebaum, Rabe & Kiesel 編, 第2巻, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group, 1991, 第245頁参照)。付加的な競合的プロゲステロン拮抗体は、連続的に投与してもよい。更に、本発明による化合物は、他の基礎学的に高い作用を有するヒドロキシド生成物の合成のための中間生成

18

物を製出する。

【0019】本発明による化合物の製造は、それ自体公知の方法で請求項3から10までのいずれか1項に記載の方法により行なわれる。一般式 I I

【化26】

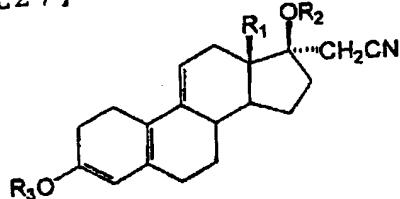


II

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物は、アミンの存在下に例えばジメチルアミノピリシンのような触媒を添加しながら、例えば酸無水物、酸ハロゲン化物のような酸または酸誘導体と反応され、エステル誘導体に変わる。好ましくは、反応は、加熱しながら保護ガス雰囲気下に実施される。反応生成物は、氷水中での沈殿および固体生成物の分離によって分離されるかまたは適当な溶剤を用いての抽出によって分離される。出発物質の可溶性を本質的に改善する不活性溶剤の使用は、排除されず、殊にこの場合には、抽出過程にも適当であるような溶剤、例えばハロゲン化炭化水素、酢酸エステル、エーテル、例えば第三ブチルメチルエーテル等が当てはまる。また、新規物質 I の合成のために、R₁ およびR₂ が請求項3に記載の意味を有するような一般式 I I の化合物は、アルキルまたはアリールイソシアネートと、アミンの存在下に不活性の溶剤中で高められた反応温度で反応させることができ、一般式 I の化合物に変えることができる。

【0020】もう1つの合成方法は、例えば 17α -シアノメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン(ジエノゲスト(DIENOGEST))をアルケノイルアシラート、例えばイソプロペニルアセトートを用いてエステル化し、一般式 I I I

【化27】



III

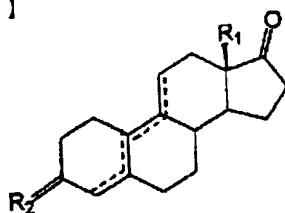
〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ 、R₃ は1～10個の炭素原子を有するアシル基を表わす〕で示される化合物に変え、この化合物を分離し、次いで水性有機溶剤中で酸、例えば塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸の存在下に高められた反応温度で本発明による化合物に交換し、かつ沈殿または抽出によって分離することにある。

【0021】一般式 I の化合物を製造するためのもう1

19

つの変法は、一般式 I V

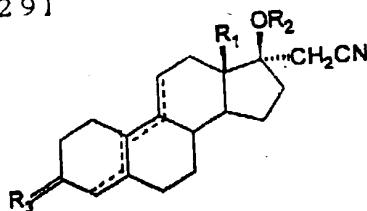
【化28】



iv

[式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ はオキシイミノー、ジメトキシー、エチレンジオキシー、または2, 2-ジメチル-1, 3-アプロビレンジオキシ基を表わす]で示される化合物をそれ自体公知の方法でリチウムアセトニトリルとの反応によって一般式Vの化合物に変換するか、または一般式IVの化合物をトリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、17, 17'-スピロエボキシドに変え、次いでこの17, 17'-スピロエボキシドをアルカリ金属シアノ化物との反応によって一般式V

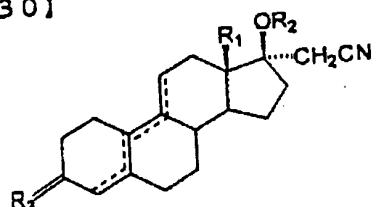
〔化29〕



1

[式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子、リチウム原子を表わし、R₃ はオキシイミノー、ジメトキシ、エチレンジオキシ、2, 2-ジメチル-1, -3-プロピレンジオキシ基を表わす]で示される化合物に変換し、この化合物をエステル化によって式V

〔化30〕



v

[式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアシル基を表わし、R₃ は1～10個の炭素原子を有するアシルオキシイミノ基、ジメトキシ、エチレンジオキシ、または2, 2-ジメチル-1, 3-プロピレンジオキシ基を表わす]で示される化合物に変換し、次いでケタール分解／オキシイミノ分解により、水性有機溶剤中、例えば酢酸、メタノール、アセトン中で触媒、例えは硫酸、硝酸、p-トルエンスルホン酸、ヒルビン酸を添加しながら、場合によつては高められた温度の条件下に本化成による化合物に変換することにある。

(0022) 一般式 I の化合物からの新規物質

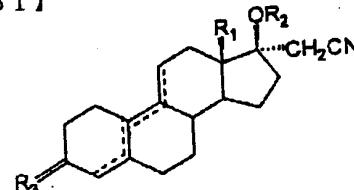
1

20

テル誘導体の製出は、不飽和エーテル、例えばビニルエーテル、ジヒドロビランとの反応によって不活性有機溶剤中で触媒、例えばピリジニウム- p -トルエンスルホネートの存在下に行なわれる。一般式 I-I の化合物からの新規物質のトリアルキルシリルエーテル誘導体の製出は、トリアルキルシリルハログен化物との反応によって不活性有機溶剤中で、例えばピリジンまたはトリエチルアミンのようなアミンの存在下に行なわれる。好ましくは、反応の実施において例えばジメチルアミノピリジンのような触媒が添加される。

190231更に一般式

[431]



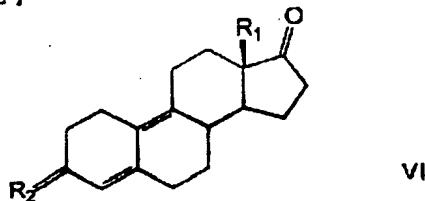
〔式中、 R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は 1~10 個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、 R_3 は酸素原子を表わす〕で示される化合物は、それ自体公知の方法でヒドロキシルアンモニウムクロリドと、アミン中または不活性溶剤中で酸結合剤を添加しながら反応され、 R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 は 1~10 個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がヒドロキシイミノ基であるようなヒドロキシイミノステロイド誘導体が分離され、および/または前記一般式 I の化合物は、それ自体公知の方法で酸誘導体、例えばカルボン酸無水物、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸塩化物、スルファモイルハロゲン化物、スルファモイル塩化物と、アミン中、またはアミンを添加しながら不活性溶剤中で反応され、 R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 は 1~10 個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がアシルオキシイミノーまたはスルファモイルオキシイミノ基であるようなアシルオキシイミノ誘導体またはスルファモイルオキシイミノ誘導体が分離されるか、またはヒドロキシイミノ生成物は、それ自体公知の方法でアルキル-、アリールイソシアネート、またはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤でアミンの存在下に反応され、 R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 は 1~10 個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がアルキルカルバモイルオキシイミノー、アリールカルバモイルオキシイミノ基、またはカルキルオキシカルボニルオキシイミノ基であるようなカルキルカルバモイルオキシイミノー、アリールカルバモイルオキシイミノーまたはアルキルオキシカルボニル

21

キシイミノ誘導体が分離されるか、またはヒドロキシイミノ生成物がそれ自体公知の方法でアルケン、例えばイソブチレン、または不飽和エーテル、例えばビニルエーテル、ジヒドロビランを用いて不活性の有機溶剤中で触媒、例えばピリジニウム- α -トルエンースルホネートを添加しながら、R₁ が1~2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ は1~10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルコキシイミノーまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるようなアルキルオキシイミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換されるか、またはトリアルキルシリルハロゲン化物、例えばトリエチルシリルプロミドを用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら前記のアルキルオキシイミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換される。

【0024】更に、一般式Iの化合物を製造するための1つの変法は、一般式VI

【化32】



〔式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ はヒドロキシイミノ基を表わす〕で示される化合物をそれ自体公知の方法でリチウムアセトニトリルと反応させるか、またはトリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、引き続きアルカリ金属シアノ化物で処理することにより、R₁ が1~2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ が水素原子であり、かつR₃ が酸素原子の代わりにヒドロキシイミノ基である一般式Iの化合物に変換し、この一般式Iの化合物をそれ自体公知の方法で酸誘導体、例えばカルボン酸無水物またはカルボン酸ハロゲン化物と、アミン中、またはアミンを添加しながら不活性誘導体中で反応させ、R₁ が前記の意味を有し、R₂ がアシリル基であり、かつR₃ がアシリルオキシイミノ基であるようなアシリル誘導体を分離するか、またはヒドロキシイミノ生成物をそれ自体公知の方法でアルキル-もしくはアリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルムートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1~2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキルカルバモイルー、アリールカルバモイルーまたはアルキルオキシカルボニル基であり、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシイミノー、アリールカルバモイルオキシイミノ基またはアルキルカルバモイルー、アリールカルバモイルーまたはアルキルオキシカルボニル誘導体を分離するか、またはヒ

22

ドロキシイミノ生成物をそれ自体公知の方法でアルケン、例えばイソブチレンまたは不飽和エーテル、例えばビニルエーテル、ジヒドロビランを用いて不活性の有機溶剤中で触媒、例えばピリジニウム- α -トルエンースルホネートを添加しながら、R₁ が1~2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキル-またはトリアルキルシリル基であり、かつR₃ がアルコキシイミノーまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるようなアルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換するか、またはトリアルキルシリルハロゲン化物、例えばトリエチルシリルプロミドを用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら前記のアルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換することにある。

【0025】請求項1または2に記載の少なくとも1つの17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を含有する医薬品は、場合によっては製薬学的に相容性の助剤および担持剤を包含する。一般式Iの本発明による化合物の製造は、次の実施例によって詳説されるが、これによって限定されるものではない。

20 【0026】

【実施例】

実施例1

17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
ピリジン25mL中の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート5.0g
にヒドロキシルアンモニウム塩酸塩2.5gを添加した。35℃で1時間の反応時間後、この反応混合物を攪拌しながら氷水1リットルに入れ、沈殿生成物を吸引沪過し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。粗製生成物をメタノールから再結晶させ、次いでCH₂Cl₂ 中でシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、かつ再びメタノールから結晶させた。

収量: 2.3g

【0027】実施例2

17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イループロピオネート
ピリジン17.5mL中の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イループロピオネート
3.5gにヒドロキシルアンモニウム塩酸塩875mgを添加した。完全な反応は、35℃で2.5時間の反応時間後に達成された。反応混合物を攪拌しながら氷水750mL中で沈殿させ、吸引沪過し、かつ洗浄した。粗製生成物を塩化メチレン/メタノール中で結晶させ、結晶物を吸引沪過し、メタノールで洗浄し、かつ乾燥させた。

収量: 3.08g

【0028】実施例3

3-アセチルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
50

ビリジン8m1中の17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート2gに無水酢酸8m1およびジメチルアミノビリジン100mgを添加した。完全な反応は、40°Cで1時間後に達成された。生成物は、氷水中での沈殿およびメタノールからの結晶化によって分離された。

【0029】実施例4

17 α -シアノメチル-3-バレロイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート1.5gをビリジン6m1および無水吉草酸6m1中でジメチルアミノビリジン75mgを添加しながら45°Cで1時間で完全に変換した。引続き、氷水中に入れ、塩化メチレンで抽出し、この溶液を酸がなくなるまで洗浄し、かつ蒸発濃縮して固体生成物にした。

【0030】実施例5

17 α -シアノメチル-3-フェニルカルバモイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
トルエン40m1およびトリエチルアミン2m1中の17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート1.5gに攪拌しながら室温でフェニルイソシアネート0.6m1を添加した。反応の完結後、この混合物にメタノール5m1を添加し、次いで水50m1を添加し、トルエンで抽出し、溶液を水で洗浄し、蒸発濃縮し、残留物を塩化メチレン/メタノールから結晶させた。

収量: 1.6g

融点: 170~188°C

【0031】実施例6

17 α -シアノメチル-3-メトキシカルボニルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート2gをビリジン10m1に溶解し、この溶液を-5°Cに冷却し、次いで攪拌しながらトルエン20m1中のメチルクロロホルミエート0.82m1の溶液を添加した。室温で1時間の反応後、反応は完結した。この反応混合物にメタノール5m1を添加し、次いで水50m1を添加し、トルエンで抽出し、抽出液を水で洗浄し、蒸発濃縮し、得られた残留物をメタノールから再結晶させた。

収量: 1.42g

融点: 126~132°C

【0032】実施例7

3-ベンゾイルオキシ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート2gをビ

リジン10m1に溶解し、かつ室温で攪拌しながら塩化ベンゾイル1.2m1を添加し、この場合35°Cまでの温度上昇が生じた。15分の反応時間後、反応は完結した。この反応混合物を氷水中に攪拌混入し、塩化メチレンで抽出し、沈殿生成物を吸引沪過し、水で洗浄し、次いで塩化メチレン/メタノールから再結晶させた。

収量: 2.24g

融点: 190~215°C

【0033】実施例8

10 17 α -シアノメチル-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート2gをビリジン10m1に溶解し、この溶液を-6°Cに冷却し、かつ攪拌しながらトルエン20m1中のN, N-ジメチルカルバモイルクロリド0.75m1の溶液を添加した。50°Cで5時間の反応時間後、反応は完結した。この反応混合物をメタノール5m1および水25m1の添加によって分解し、トルエン溶液を分離し、蒸発濃縮し、塩化メチレン中に入れ、水で洗浄し、蒸発濃縮し、残留物をメタノールから結晶させた。

収量: 1.35g

融点: 97~110°C

【0034】実施例9

17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イルーアセテート
17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -オール10g、無水酢酸50m1およびジメチルアミノビリジン500mgを不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら80°Cまで加熱した。反応の完結(DC制御)後、この反応混合物を冷却し、かつ攪拌しながら氷水中で沈殿させた。沈殿生成物を吸引沪過し、十分に水で洗浄し、乾燥し、次いで塩化メチレン中に溶解し、この溶液にメタノールを添加し、かつ真空下に結晶化が開始されるまで蒸発濃縮した。結晶物を吸引沪過し、冷たいメタノールで洗浄し、かつ乾燥させた。

【0035】実施例10

40 17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イルーアロビオネット
17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -オール10g、ビリジン50m1、無水プロピオン酸50m1およびジメチルアミノビリジン500mgを不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら80°Cまで加熱した。反応の完結(DC制御)後、この反応混合物を冷却し、かつ攪拌しながら氷水中で沈殿させた。沈殿生成物を吸引沪過し、十分に水で洗浄し、乾燥し、次いで塩化メチレン中に溶解し、この溶液にメタノールを添加し、かつ真空下に結晶化が開始されるまで蒸発濃縮した。結晶物を吸引沪過し、冷たいメタノールで洗浄

し、かつ乾燥させた。

【0036】実施例11

17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン- 17β -イル-バレレート
 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン- 17β -オール5g、ビリジン20ml、無水吉草酸20mlおよび4-(ジメチルアミノ)-ビリジン250mgを攪拌しながら96℃まで加熱し、この温度で5時間維持し、次いで冷却し、かつ攪拌しながら1リットルの氷水中で沈殿させた。固体生成物を吸引沪過し、洗浄し、かつ乾燥させた。

収量／粗製生成物：6.3g

メタノールからの再結晶により、結晶生成物4.8gが生じ、 CH_2Cl_2 溶液をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、かつメタノールからの結晶化により純粹な生成物を生じた。

収量：2.0g

融点：152～155℃

【0037】実施例12

17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-

10

20

オン- 17β -イル-(N-フェニル)-カルバメート 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン- 17β -オール4.66g、トルエン80mlおよびビリジン20mlを装入し、かつ攪拌しながらフェニルイソシアネート2mlを添加した。この混合物を80℃にまで加熱し、次いで再びフェニルイソシアネート2mlを添加し、かつさらに6時間この条件下で維持した。反応が行なわれた後、冷却し、メタノールを添加し、かつ次いで水中に入れた。生成物をトルエンで抽出し、抽出物を水で洗浄し、乾燥し、かつ真空回転蒸発器で蒸発濃縮した。残留物をメタノールで結晶化した。更に、メタノールからの再結晶により、純粹な生成物が生じた。

【0038】

【発明の効果】本発明による新規化合物は、常用のゲスターーゲンと比較して望ましくない副作用をもたないゲスターーゲン作用プロフィールを有しており、また、常用の 17α -エチニル-ヒドロキシステロイドと比較した場合にも高められた投与量で望ましくない副作用を殆ど惹起せず、かつ顯著な相容性を有している。

フロントページの続き

(72)発明者 ジークフリト シュバルツ
 ドイツ国 07743 イエナ オットゲルト
 -ミュールマン-シュトラーセ 17
 (72)発明者 ベルント ウンドイチュ
 ドイツ国 07745 イエナ シュロディン
 ガーシュトラーセ 81
 (72)発明者 ハリー ヘンケル
 ドイツ国 99510 アポルダ アールンベ
 ク 1

(72)発明者 ロナルド ゲビール
 ドイツ国 07743 イエナ カンバーガー¹
 シュトラーセ 18
 (72)発明者 ギュンター カウフマン
 ドイツ国 07743 イエナ シルバッハシ
 ュトラーセ 41
 (72)発明者 ドリス ヒュブラー
 ドイツ国 07407 シュミーデン エンエル.
 12
 (72)発明者 ミヒヤエル オエテル
 ドイツ国 07743 イエナ ベートーベン
 シュトラーセ 30